

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ ВЕНЛАФАКСИНА С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность поиска синергичных комбинаций антидепрессантов определяется тем, что результативность монотерапии депрессивных расстройств не достаточно высока, и в качестве одной из наиболее перспективных тактик её повышения рассматривается комбинированное применение антидепрессантов различных групп.

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксина со средствами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралином, эсциталопрамом, пароксетином и флувоксамином).

В тесте «вынужденное плавание», выполненном на мышах линии СВА, установлено, что фармакодинамический потенциал комбинаций венлафаксина с пароксетином и флувоксамином сопоставим с действием входящих в их состав компонентов. Синергичный антидепрессивный эффект был обнаружен при испытании комбинации венлафаксина с эсциталопрамом. В тесте «подвешивание за хвост», выполненном на мышах линии C57Bl/6, между венлафаксином и сертралином установлен синергичный характер взаимодействий.

Ключевые слова: антидепрессант, комбинация, венлафаксин, эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флувоксамин.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно доминирующей теории, к развитию эндогенной депрессии приводят множественные нарушения в согласованной работе разных моноаминергических систем головного мозга, таких как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая [1]. Эффективность же всех используемых в клинике антидепрессантов объясняется усилением моноаминергической нейротрансмиссии. При этом только 2/3 пациентов с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают снижением тяжести симптомов заболевания на стандартную (восьминедельную) монотерапию антидепрессантами, и лишь 1/3 из них достигает устойчивой ремиссии [2]. Недостаточная эффективность существующих фармакотерапевтических тактик заставляет разрабатывать новые подходы и новые лекарственные средства. Работы в

этом направлении показали, что некоторые средства, влияющие на несколько медиаторных систем, имеют преимущества в эффективности [3]. Среди таких соединений можно выделить, например, трициклический антидепрессант амитриптилин, который получил признание как самый эффективный препарат XX века для лечения пациентов, страдающих депрессией [4]. Однако, более высокая результативность такой фармакотерапии часто сопровождается худшей переносимостью – низкая избирательность действия является причиной многочисленных побочных эффектов [5].

Одним из наиболее перспективных подходов, позволяющим повысить эффективность, улучшить переносимость и снизить токсические риски, является применение синергичных комбинаций антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия. В отличие от соединений с низкой избирательностью действия,

комбинации высокоселективных средств позволяют добиться эффекта за счет топически дифференцированного изменения нейротрансмиссии, что может выражаться во взаимном усилении основного фармакологического эффекта и нивелировании или ослаблении ряда побочных [1].

Сравнительный анализ фармакодинамических профилей антидепрессантов позволяет предположить синергизм отдельных средств из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с венлафаксином - ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН). Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению антидепрессивного потенциала комбинаций венлафаксина с такими антидепрессантами, как сертралин, эсциталопрам, пароксетин и флувоксамин – средствами из группы СИОЗС, наиболее широко используемыми в клинической практике.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение комбинаций венлафаксина с СИОЗС выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для скрининга антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)), которые моделируют неизбегаемые авersive ситуации [6]. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) [7].

Эксперименты выполнены на мышьях-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18-24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [8]. В каждом исследовании животные были разделены на 7 групп (n=6). Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-ти часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [10], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [11] и методическим принципам комбинатор-

ной фармакологии [12].

Реагенты и субстанции: венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия), сертралин (Pfizer Italia S.r.l. Latina, Италия), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Дания), пароксетин (Gedeon Richter Plc, Венгрия), флувоксамин (Solvay pharmaceuticals, Нидерланды). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд за 1 час до сеанса тестирования в виде суспензии на 1% крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «подвешивание за хвост» (TST) выполняли на мышьях-самцах линии C57Bl/6 с использованием сконструированной установки, позволяющей обеспечить стандартные условия выполнения теста [13]. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных. Исследуемые соединения вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышьях: венлафаксин – 7 и 21 мг/кг, сертралин – 15 и 30 мг/кг [14]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях: 7 мг/кг венлафаксина + 15 мг/кг сертралина и 21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольта, FST) выполняли на мышьях-самцах линии CBA. Тест заключался в помещении мышьях на 6 минут в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 40 см и диаметром 10 см, заполненный водой на 10 см (температура воды 25±2°C). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности [6].

Антидепрессанты вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышьях: венлафаксин – 7 и 21 мг/кг, эсциталопрам – 6 и 18 мг/кг, пароксетин – 8 и 24 мг/кг, флувоксамин – 12 и 36 мг/кг [6,15-16]. Испытывали следующие комбинации: венлафаксин 7 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и венлафаксин 21 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг; венлафаксин 7 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг и венлафаксин 21 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг; венлафаксин 7 мг/кг + флувоксамин 12 мг/кг и венлафаксин 21 мг/кг + флувоксамин 36 мг/кг.

При проведении тестов осуществлялась непрерывная видеозапись с целью последующей верификации результатов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и тест Манна-Уитни), различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия антидепрессантов выполняли по методу T.Chou [12] при помощи специально разработанного интерактивного алгоритма. Результаты взаимодействий лекарственных средств оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле:

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j}$$

где $(D)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном назначении;

$(D_x)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном назначении.

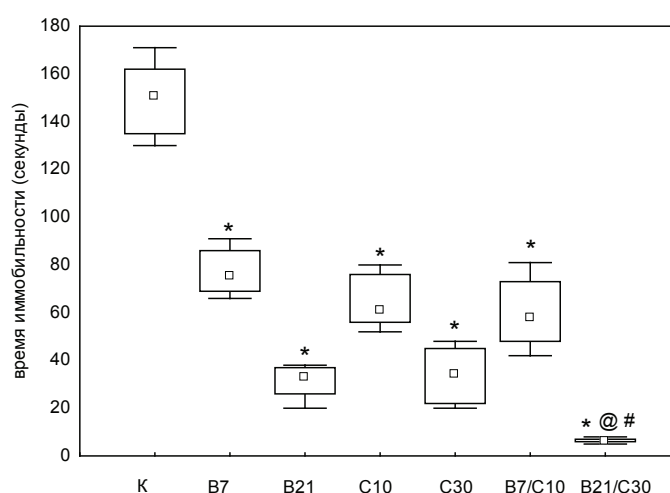
Значения комбинаторного индекса трактовали в соответствии со следующей шкалой: $<0,1$ – очень сильный синергизм (5+); $0,1-0,3$ – сильный синергизм (4+); $0,3-0,7$ – синергизм (3+); $0,7-0,85$ – умеренный синергизм (2+); $0,85-0,9$ – слабый синергизм (1+); $0,9-1,1$ – аддитивный эффект (0); $1,1-1,2$ – слабый антагонизм (1-); $1,2-1,45$ – умеренный антагонизм (2-); $1,45-3,3$ – антагонизм (3-); $3,3-10,0$ – сильный антагонизм (4-); >10 – очень сильный антагонизм (5-).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комбинация венлафаксина с сертралином

Индивидуальное и сочетанное действие венлафаксина и сертралина на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте «подвешивание за хвост» (TST) представлено на рис.1.

Время иммобильности в контрольной группе животных составило 148 с (130-170), и венлафаксин (7 и 21 мг/кг) и сертралин (10 и 30 мг/кг) дозозависимо уменьшали его до 76 с (66-91), 33 с (20-38), 61 с (52-80) и 34 с (20-48), соответственно ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов в



Примечание к рисунку 1. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$). Обозначения: K – контроль; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; C10 и C30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; B7/C10 – комбинация венлафаксина (7 мг/кг) и сертралина (10 мг/кг); B21/C30 – комбинация венлафаксина (21 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг); * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$), @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин (21 мг/кг), # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей сертралин (30 мг/кг) ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Рисунок 1 – Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и сертралина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности»

меньших дозах снижала время неподвижности животных до 58 с (42-81) ($p < 0,05$), что было сопоставимо с индивидуальными эффектами компонентов; в больших дозах комбинация сокращала время иммобильности в 20 раз (до 7 с (5-8)) и отличалась по эффективности и от венлафаксина, и от сертралина ($p < 0,05$).

Расчет результата взаимодействия, выполненный по методу Т. Chou, показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении устойчивый 80% эффект ($\sim ED_{80}$), венлафаксин и сертралин демонстрируют фармакологический синергизм (табл.1).

Комбинация венлафаксина с эсциталопрамом

Действие венлафаксина, эсциталопрама и их комбинации на поведение мышей

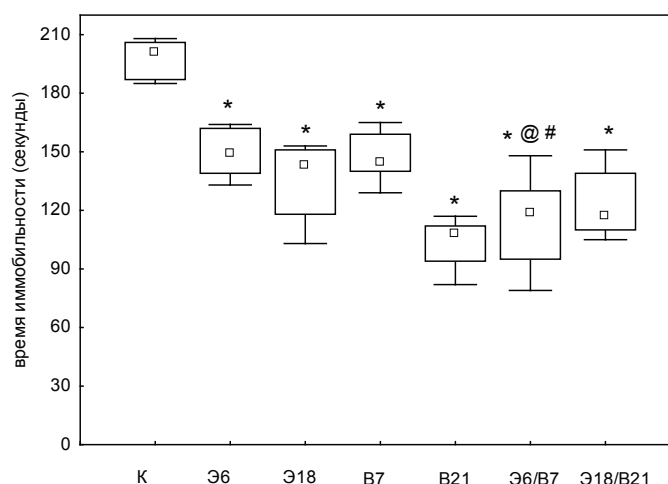
линии СВА в тесте «вынужденное плавание» (FST) представлено на рис.2.

В контрольной группе время иммобильности составило 201 с (185-208). Венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг дозозависимо снижал исследуемый показатель до 145 с (129-165) и 109 с (82-117), соответственно ($p < 0,05$). Время иммобильности при назначении эсциталопрама в более низкой дозе (6 мг/кг) уменьшилось на 25% и составило 149 с (133-164), подобный эффект наблюдался и при назначении 18 мг/кг - 143 с (103-153) ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов сокращала время иммобильности в 1,5 раза в сравнении с контролем во всем испытанном дозовом диапазоне. При этом эффект комбинации «6 мг/кг эсциталопрама + 7 мг/кг венлафаксина» (119 с (79-148)) отличался от индивиду-

Таблица 1 – Фармакодинамическое взаимодействие венлафаксина и сертралина на уровне ED_{80} при оценке по величине комбинаторного индекса (CI) (метод Т. Chou)

Соединение	Доза		CI		Сила и направленность взаимодействия	Результат
	мг/кг	$-\log$ моль/кг	M	DI_{95}		
Венлафаксин	21	4,1	0,4	0,5/0,3	+++	Синергизм
Сертралин	30	4,0				

Примечание: M – усредненное значение комбинаторного индекса, DI_{95} – 95 % доверительный интервал.



Примечание к рисунку 2. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$). Обозначения: K – контроль; В7 и В21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; Э6 и Э18 – эсциталопрам в дозах 6 и 18 мг/кг; Э6/В7 – комбинация эсциталопрама (6 мг/кг) и венлафаксина (7 мг/кг); Э18/В21 – комбинация эсциталопрама (18 мг/кг) и венлафаксина (21 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$), @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин (7 мг/кг); # - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей эсциталопрам (6 мг/кг) ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Рисунок 2 - Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и эсциталопрама в тесте «вынужденное плавание» (FST) у мышей линии СВА по критерию «продолжительность иммобильности»

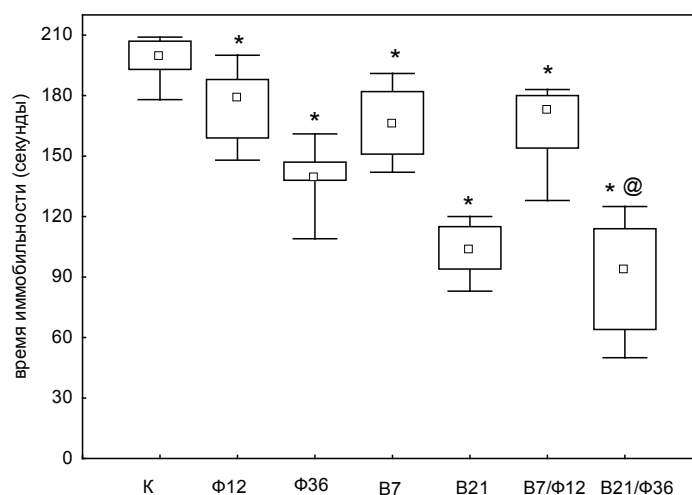
ального действия как СИОЗС, так и ИОЗ-СиН в аналогичных дозах ($p < 0,05$).

Комбинация венлафаксина с флувоксамином

Результаты испытания комбинации венлафаксина и флувоксамина представлены на рис.3.

Время иммобильности в контрольной группе составило 200 с (178-209). Флувоксамин в дозах 12 и 36 мг/кг сокращал его до 179 с (148-200) и 140 с (109-161), соответственно ($p < 0,05$). Аналогично действо-

вал венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг – 166 с (142-191) и 104 с (83-120), соответственно ($p < 0,05$). При комбинированном применении антидепрессантов время иммобильности было значительно ниже контрольных значений: «7 мг/кг венлафаксина + 12 мг/кг флувоксамина» – 173 с (128-183); «21 мг/кг венлафаксина + 36 мг/кг флувоксамина» – 94 с (50-125) ($p < 0,05$). При этом эффективность комбинаций ИОЗСиН и СИОЗС не превышала таковую входящих в их состав компонентов.



Примечание к рисунку 3. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$). Обозначения: K – контроль; В7 и В21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; Ф12 и Ф36 – флувоксамин в дозах 12 и 36 мг/кг; В7/Ф12 – комбинация венлафаксина (7 мг/кг) и флувоксамина (12 мг/кг); В21/Ф36 – комбинация венлафаксина (21 мг/кг) и флувоксамина (36 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$); @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей флувоксамин в дозе 36 мг/кг ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Рисунок 3 - Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и флувоксамина в тесте «вынужденное плавание» (FST) у мышей линии СВА по критерию «продолжительность иммобильности»

Комбинация венлафаксина с пароксетином

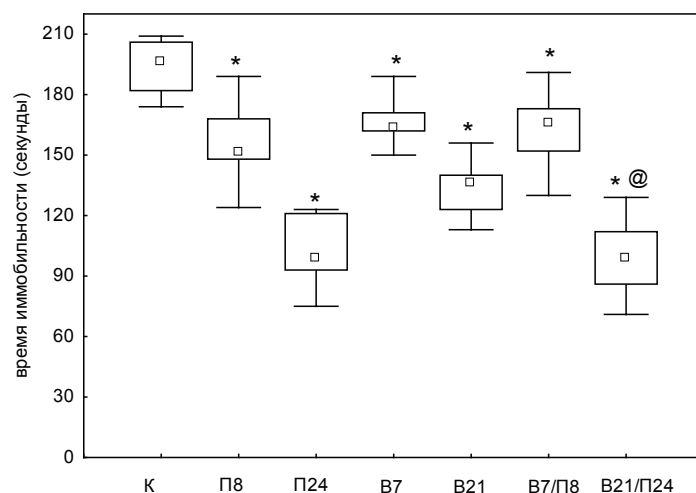
Результаты влияния венлафаксина, пароксетина и их комбинации на поведение мышей линии СВА в тесте Порсолята представлены на рис.4.

У животных контрольной группы продолжительность иммобильности составила 197 с (174-209). В испытанных дозах оба антидепрессанта значительно снижали регистрируемый показатель: венлафаксин (7 и 21 мг/кг) до 164 с (150-189) и 137 с (113-156), соответственно; пароксетин (8 и 24 мг/кг) до 152 с (124-189) и 99 с (75-123), соответственно ($p < 0,05$). При комбинированном использовании антидепресс-

сантов в дозах «7 мг/кг венлафаксина + 8 мг/кг пароксетина» время иммобильности составило 159 с (129-183), в дозах «21 мг/кг венлафаксина + 24 мг/кг пароксетина» – 121 с (83-162) ($p < 0,05$). Эффекты комбинации были сопоставимы с индивидуальными эффектами компонентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей экспериментальной работе представлены результаты изучения фармакодинамического потенциала ИОЗ-СиН венлафаксина с соединениями из группы СИОЗС (сертралином, эсциталопрамом, пароксетином, флувоксамином)



Примечание к рисунку 4. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ($n=6$). Обозначения: K – контроль; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; P8 и P24 – пароксетин в дозах 8 и 24 мг/кг; B7/P8 – комбинация венлафаксина (7 мг/кг) и пароксетина (8 мг/кг); B21/P24 – комбинация венлафаксина (21 мг/кг) и пароксетина (24 мг/кг); * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,05$); @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин в дозе 21 мг/кг ($p<0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Рисунок 4 - Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и пароксетина в тесте «вынужденное плавание» (FST) у мышей линии CBA по критерию «продолжительность иммобильности»

в поведенческих тестах «вынужденное плавание» и «подвешивание за хвост», которые используются в психофармакологии для изучения веществ, обладающих антидепрессивной активностью [17].

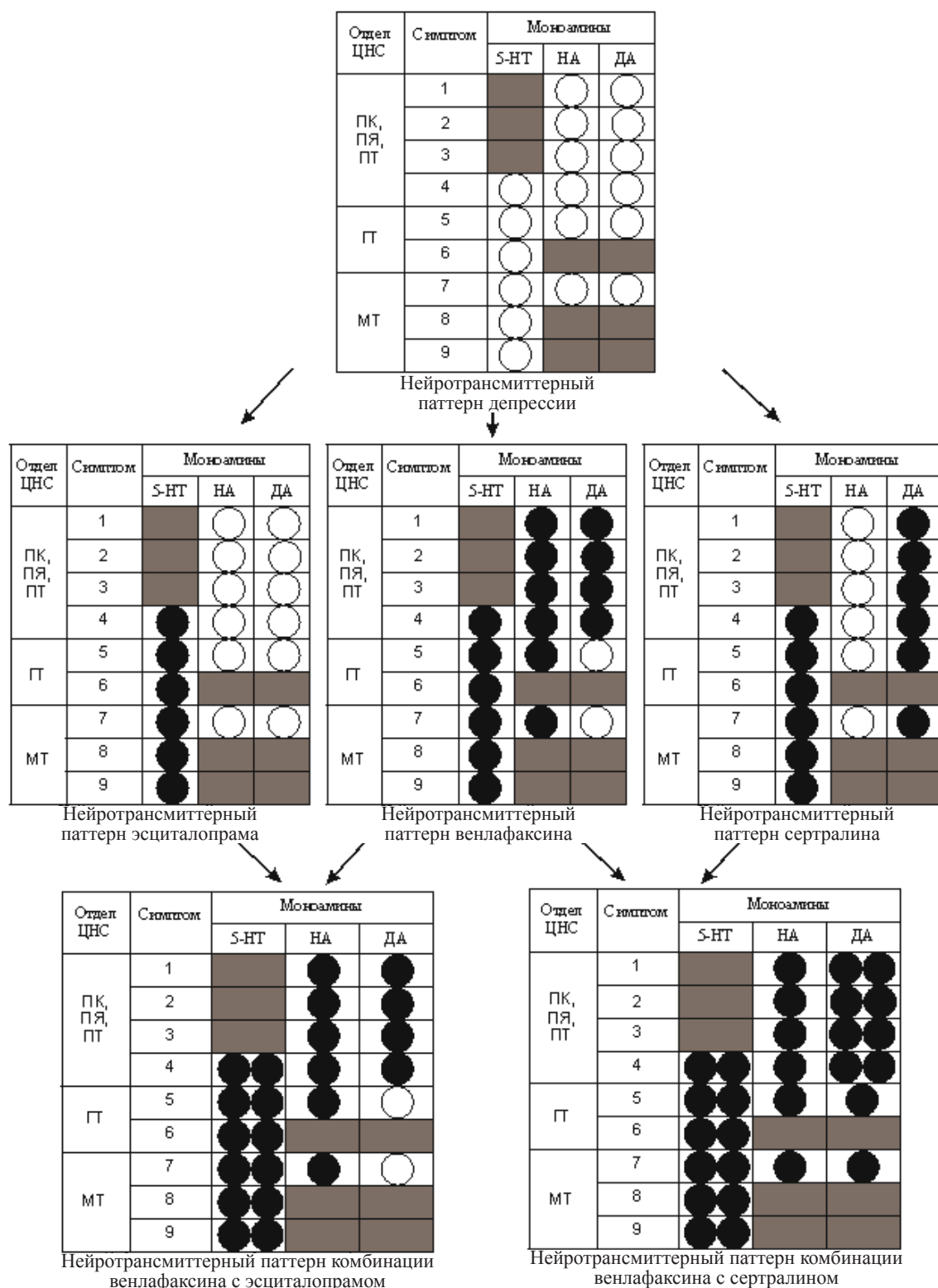
Венлафаксин широко используется для лечения депрессии. Механизм действия этого средства заключается в блокаде белков-переносчиков серотонина и норадреналина, что ведет к нарушению нейронального захвата этих медиаторов, повышению их внеклеточных (синаптических) уровней в ЦНС и, в конечном счете, к усилению моноаминергической (серотонинергической и норадренергической) нейротрансмиссии [1].

Одним из отделов головного мозга, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в котором критичны для развития симптомов депрессии, является префронтальная кора. В префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина. Венлафаксин, нарушая работу последних, повышает внеклеточные (внутрисинаптические) уровни как норадреналина, так и дофамина в этом отделе ЦНС. Таким образом, венлафаксин, по крайней мере, частично восстанавлива-

ет моноаминергическую нейротрансмиссию в головном мозге, что влечет за собой подавление депрессивной симптоматики (рис.5) [5].

В последнее десятилетие венлафаксин, наряду с СИОЗС, является средством первой линии в терапии депрессивных расстройств. Его эффективность превышает таковую избирательно действующих на серотонинергическую нейротрансмиссию антидепрессантов [18]. Профиль же безопасности венлафаксина уступает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Наиболее значимыми из них являются следующие: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, жажда, в больших дозах – седация, галлюцинации, тремор; со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – снижение аппетита, тошнота, рвота, констипация; со стороны половой системы – нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, снижение либидо [1,5,19].

Антидепрессанты сертралин, эсита-лопрам, пароксетин и флувоксамин относятся к группе СИОЗС, они избирательно



Условные обозначения: ПК - префронтальная кора; ПЯ - прилежащее ядро; ПТ - полосатое тело; ГТ - гипоталамус; МТ - миндалевидное тело; 1 - апатия (утрата интересов); 2 - усталость и снижение энергии; 3 - когнитивные нарушения; 4 - когнитивные нарушения; 5 - нарушение сна; 6 - нарушение аппетита; 7 - сниженное настроение; 8 - необоснованные самообвинения; 9 - мысли о смерти и самоубийстве; 5-НТ – серотонин; НА - норадреналин; ДА - дофамин; ○ - сниженная или нарушенная моноаминергическая нейротрансмиссия; ● - повышенная или восстановленная моноаминергическая нейротрансмиссия.

Рисунок 5 - Нейротрансмиттерные паттерны депрессии, СИОЗС эсциталопрама и сертралина, ИОЗСиН венлафаксина и комбинации антидепрессантов

нарушают захват серотонина нейронами, ингибируя белок-переносчик этого нейромедиатора. Каждый представитель этой группы антидепрессантов имеет неповторимый фармакодинамический профиль, который детерминирует особенности действия в клинике. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин дополнительно блокирует работу белков-переносчиков дофамина. Пароксетин имеет слабое сродство к белкам-переносчикам норадреналина. Как и флувоксамин, он является мощным ингибитором некоторых изоформ печеночных ферментов системы цитохрома P450. Эсциталопрам имеет наибольшее сродство к белкам-переносчикам серотонина среди всех представителей этой группы и не влияет на работу печеночных ферментов [1]. Среди наиболее значимых побочных эффектов препаратов группы СИОЗС можно выделить следующие: нарушения со стороны ЦНС - ажитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония, психомоторная заторможенность; нарушение половой функции - снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта - рвота и тошнота, диарея, болезненные спазмы [5,19].

Во всех проведенных нами экспериментах был установлен дозозависимый характер влияний антидепрессантов из группы СИОЗС и венлафаксина на поведение животных. Отмечался устойчивый эффект венлафаксина в двух разных тестах (FST и TST) и в трех последовательных испытаниях (FST). В исследованиях по изучению комбинированного действия венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом установлен эффект взаимного усиления действия антидепрессантов. Сила антидепрессивного действия комбинаций венлафаксина с флувоксамином и пароксетином была сопоставима с таковой отдельных, входящих в их состав компонентов.

Анализ фармакодинамических взаимодействий антидепрессантов по методу T.Chou позволяет устанавливать некоторые, скрытые от «невооруженного» глаза исследователя, особенности фармакологических взаимодействий. Она основана на уравнении медианного эффекта, которое является производным нескольких фундаментальных законов природы: закона действующих масс, закона равновесия, теории абсолютной скорости реакции. Ме-

тодика T.Chou широко используется для изучения фармакодинамического потенциала комбинаций лекарственных средств во всем мире [12].

На основании полученных результатов установлен синергизм венлафаксина и сертралина на уровне ED_{80} (21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина).

Анализ литературных данных о фармакодинамическом и фармакокинетическом профиле исследуемых антидепрессантов позволяет предположить молекулярные механизмы, отвечающие за развитие психотропных эффектов испытанных комбинаций венлафаксина с СИОЗС.

Изучение комбинаций венлафаксина с флувоксамином и пароксетином свидетельствует о том, что их психотропные эффекты сравнимы с индивидуальным действием отдельных компонентов. Эти результаты можно объяснить как конкуренцией антидепрессантов за места связывания на белках-переносчиках серотонина, так и фармакокинетическими взаимодействиями. Оба СИОЗС нарушают работу ферментов печени системы цитохрома P450. Пароксетин является мощным ингибитором изоформы CYP2D6, которая обеспечивает превращение венлафаксина в его активный метаболит дезвенлафаксин. Флувоксамин – мощный ингибитор изоформ CYP3A4/5/7, также участвующих в биотрансформации ИОЗ-СиН. Таким образом, вышеуказанные СИОЗС могут повышать концентрацию венлафаксина, но снижать концентрацию его активного метаболита дезвенлафаксина, который обладает большим сродством к белкам-переносчикам норадреналина, чем его предшественник [20]. Поэтому психотропные эффекты комбинаций венлафаксина с флувоксамином и пароксетином обусловлены преимущественно действием СИОЗС.

Между венлафаксином и эсциталопрамом, а также венлафаксином и сертралином установлен синергичный характер взаимодействий по антидепрессивному эффекту в FST и TST тестах. Сочетание «6 мг/кг эсциталопрама + 7 мг/кг венлафаксина» сокращало время иммобильности на 20% по отношению к обоим антидепрессантам (FST, мыши линии CBA) (рис.2). Комбинация «21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина» сокращала продолжительность иммобильности пятикратно в

сравнении с каждым из антидепрессантов (TST, мыши линии C57Bl/6), что соответствует критериям синергизма по методу T.Chou (рис. 1, табл.1). Синергизм венлафаксина с эсциталопрамом и сертралином можно объяснить одновременным усилением влияний антидепрессантов на три ключевые моноаминергические системы – серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую (рис.5). При динамическом наблюдении не выявлено отличий в общем состоянии животных, получавших комбинации, от животных, получавших индивидуальные антидепрессанты (венлафаксин, сертралин, эсциталопрам).

Усиливая нарушенную при депрессии моноаминергическую нейротрансмиссию, синергичные комбинации венлафаксина с эсциталопрамом и сертралином способны нивелировать подавляющее большинство симптомов заболевания (рис. 5). При этом совместное назначение антидепрессантов не только оправдано с позиции результативности терапии, но и с позиции ее безопасности. Фармакодинамический синергизм антидепрессантов позволяет уменьшить их дозы в комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски каждого из них [12].

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что комбинации ИОЗСиН венлафаксина с СИОЗС сертралином и эсциталопрамом являются перспективными для дальнейшего доклинического изучения с целью разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Психотропные эффекты комбинаций ИОЗСиН венлафаксина (7 и 21 мг/кг) с СИОЗС пароксетином (8 и 24 мг/кг) и флувоксамином (12 и 36 мг/кг) в тесте «вынужденное плавание» (мыши линии СВА) сопоставимы с эффектами входящих в их состав компонентов.

2. Установлен синергичный характер взаимодействий между ИОЗСиН венлафаксином (7 и 21 мг/кг) и СИОЗС эсциталопрамом (6 и 18 мг/кг) и сертралином (10 и 30 мг/кг) в тестах «вынужденное плава-

ние» (мыши линии СВА) и «подвешивание за хвост» (мыши линии C57Bl/6).

3. Комбинации венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом являются перспективными с позиций разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава или новых фармакотерапевтических тактик для лечения депрессии.

SUMMARY

A.V. Gaiduk, N.A. Bizunok PHARMACODYNAMIC POTENTIAL OF COMBINATIONS VENLAFAXINE AND SELECTIVE SEROTONIN RE-UP TAKE INHIBITORS

Effective treatment of patients with depression remains an outstanding need in psychiatry and one of the most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressants combination.

The purpose of present study was to estimate pharmacodynamic potential of combinations SNRI venlafaxine and SSRIs (sertraline, escitalopram, paroxetine and fluvoxamine).

In forced swimming test (test Porsolt (FST)) carried out on male CBA mice pharmacodynamic potential of combinations venlafaxine with paroxetine and fluvoxamine was comparable with effects of individual drugs. It was determined synergic antidepressant effect of combination venlafaxine and escitalopram. In tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice combination of drugs: venlafaxine and sertraline, was characterized synergic interaction between antidepressants.

Keywords: antidepressant, combination, venlafaxine, escitalopram, sertraline, paroxetine, fluvoxamine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S.M. Stahl 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.

2. If at first you don't succeed. A review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies / K.R. Connolly [et al.] // Drugs. – 2011. - Vol. 71, N1. – P. 43-64.

3. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms

of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents / J.E. Papakostas [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1217–1227.

4. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials / C. Barbui [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 129–144.

5. Schatzberg, A.F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff. 3rd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.

6. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // *Curr. Protoc. Neurosci.* – 2011. – S.55. – P.8.10A.1–8.10A.14.

7. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? / B. Thierry [et al.] // *Behav. Neural. Biol.* – 1984. – Vol. 41. – P. 180–189.

8. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review / L.H. Jacobson // *Behav. Genet.* – 2007. – Vol. 37. – P. 171–213.

9. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125-2008 (02040).

10. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».

11. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев - Москва, 2005. – 827 с.

12. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // *Pharmacological reviews*. – 2006. – V. 58. – P. 621–681.

13. The tail suspension test: a new method

for screening antidepressant drugs / L. Steru [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.

14. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / J.F. Cryan [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2005. – Vol. 29. – P. 571–625.

15. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? / C. Sanchez [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 129. – P. 197–205.

16. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? / F. Borsini [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1988. – Vol. 94. – P. 147–160.

17. Buschmann, H. Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics / H. Buschmann [et al.]. – WILEY-VCH: Verlag GmbH & Co., 2007. – 1214 p.

18. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. A meta-analysis / M. Bauer // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. – Vol. 259. – P. 172–185.

19. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: the prescribers guide / S.M. Stahl - UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – 571 p.

20. Antidepressant drug-drug interaction profile update / L. Ereshefsky // *Drugs R D*. – 2005. – Vol. 6, N6. – P. 323–336.

Адрес для корреспонденции:

220016, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83.
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармакологии,
моб. тел. 8-029-253-47-84,
эл. почта: avg-17@yandex.ru.
Гайдук А.В.

Поступила 30.10.2012 г.